

Для цитирования: Суворов В.А., Панин С.И., Коваленко Н.В., Жаворонкова В.В., Постолов М.П., Толстопятов С.Е., Бубликов А.Е., Панова А.В., Попова В.О. Прогнозирование панкреатической фистулы после панкреатодуоденальной резекции с использованием машинного обучения. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(6): 25–34. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-25-34

For citation: Suvorov V.A., Panin S.I., Kovalenko N.V., Zhavoronkova V.V., Postolov M.P., Tolstopyatov S.E., Bublikov A.E., Panova A.V., Popova V.O. Prediction of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy using machine learning. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(6): 25–34. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-25-34

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ФИСТУЛЫ ПОСЛЕ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

В.А. Суворов, С.И. Панин, Н.В. Коваленко, В.В. Жаворонкова,
М.П. Постолов, С.Е. Толстопятов, А.Е. Бубликов, А.В. Панова, В.О. Попова

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 400131, г. Волгоград, ул. Павших Борцов, 1

Аннотация

Цель исследования – провести анализ результатов панкреатодуоденальной резекции (ПДР) и выявить предикторы риска возникновения панкреатической фистулы (ПФ), используя возможности технологии машинного обучения (МО). **Материал и методы.** Проведено нерандомизированное исследование результатов лечения 128 пациентов, оперированных в объеме ПДР по поводу злокачественных опухолей периампулярной зоны на клинической базе ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава РФ – ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» в 2018–2023 гг. Прогнозирование развития ПФ проводили с применением МО на основе многослойного перцептрона и бинарной логистической регрессии (БЛР) в SPSS Statistics v.26. Для оценки точности моделей применяли Receiver Operator Characteristics (ROC) анализ. Сравнение ROC-кривых выполняли тестом ДеЛонг. **Результаты.** Клинически значимая ПФ возникла у 19 (14,8 %) пациентов (grade B по ISGPF 2016 – у 16 (12,5 %), grade C – у 3 (2,3 %)). При прогнозировании данные 90 (70,3 %) пациентов были использованы для обучения нейросети, а 38 (29,7 %) – для тестирования прогностической модели. При многофакторном анализе предикторами ПФ явились уровень коморбидности выше 7 баллов по скорректированной по возрасту шкале Charlson, диаметр главного панкреатического протока менее 3 мм и мягкая консистенция поджелудочной железы. Диагностическая точность модели МО, оцениваемая с помощью площади под ROC-кривой, составила $0,939 \pm 0,027$ (95 % ДИ: 0,859–0,998, чувствительность – 84,2 %, специфичность – 96,3 %). Прогностическая модель с теми же предикторами, разработанная с помощью БЛР, демонстрировала более низкую точность – $0,918 \pm 0,039$ (95 % ДИ: 0,842–0,994, чувствительность – 78,9 %, специфичность – 94,5 %) ($p=0,02$). **Выводы.** Использование технологий машинного обучения позволяет повысить вероятность верного прогноза возникновения панкреатической фистулы после панкреатодуоденальной резекции.

Ключевые слова: панкреатодуоденальная резекция, панкреатическая фистула, машинное обучение.

PREDICTION OF PANCREATIC FISTULA AFTER PANCREATODUODENECTOMY USING MACHINE LEARNING

V.A. Suvorov, S.I. Panin, N.V. Kovalenko, V.V. Zhavoronkova, M.P. Postolov,
S.E. Tolstopyatov, A.E. Bublikov, A.V. Panova, V.O. Popova

Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia
1, Pavshikh Bortsov St., Volgograd, 400131, Russia

Abstract

Objective: to analyze the results of pancreatoduodenectomy (PD) and identify predictive risk factors for postoperative pancreatic fistula (PF) using machine learning (ML) technology. **Material and Methods.** A non-randomized study of treatment outcomes in 128 patients, who underwent PD for periampullary carcinoma between 2018 and 2023, was conducted. To predict PF, the ML models based on the multilayer perceptron and binary logistic regression (BLR) in SPSS Statistics v.26, were used. The Receiver Operator Characteristics (ROC) analysis was used to assess the accuracy of the models. To compare ROC curves, the DeLong test was used. **Results.** Clinically significant PF occurred in 19 (14.8 %) patients (grade B according to ISGPS 2016 – in 16 (12.5 %), grade C – in 3 (2.3 %)). The data of 90 (70.3 %) patients were used to train the neural network, and 38 (29.7 %) were used to test the predictive model. In multivariate analysis, the predictors of PF were a comorbidity level above 7 points on the age-adjusted Charlson scale, a diameter of the main pancreatic duct less than 3 mm, and a soft pancreatic consistency. The diagnostic accuracy of the ML model estimated using the area under the ROC curve was 0.939 ± 0.027 (95 % CI: 0.859–0.998, sensitivity: 84.2 %, specificity: 96.3 %). The predictive model, which was developed using BLR, demonstrated lower accuracy: 0.918 ± 0.039 (95 % CI: 0.842–0.994, sensitivity: 78.9 %, specificity: 94.5 %) ($p=0.02$). **Conclusion.** The use of machine learning technologies makes it possible to increase the probability of a correct prediction of the occurrence of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy.

Key words: pancreatoduodenectomy, pancreatic fistula, machine learning.

Введение

Панкреатическая фистула (ПФ) является грозным осложнением панкреатодуоденальной резекции (ПДР) и может развиться даже в условиях «центров большого объема» после технически идеально выполненной операции [1]. Частота ПФ после ПДР достигает в среднем 22,3 % [2]. ПФ удлинняет госпитализацию, увеличивает стоимость лечения и вероятность летального исхода, отменяет или отдалает начало адьювантной химиотерапии, ухудшая прогноз [3]. Факторы, способствующие развитию ПФ, являются предметом изучения большинства хирургов-панкреатологов и до сих пор остаются дискутабельными [4].

Машинное обучение (МО) – вид искусственного интеллекта (ИИ), который дополняет и улучшает себя, используя статистические подходы [5]. Применение МО в анализе данных на дооперационном этапе позволяет стратифицировать пациентов на группы риска [6]. С 1997 по 2021 г. опубликовано 587 работ по использованию ИИ в прогнозировании результатов лечения рака поджелудочной железы [7]. При этом остается неясным, может ли ИИ существенно увеличить точность прогнозирования развития ПФ после ПДР.

Цель исследования – провести анализ результатов панкреатодуоденальной резекции и выявить предикторы риска возникновения панкреатической фистулы, используя возможности технологий машинного обучения.

Материал и методы

На клинической базе ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России – ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» – за 5 лет (с 1.09.2018 по 1.09.2023) проведено 128 ПДР (табл. 1). Возраст пациентов варьировал от 38 до 77 лет (медиана=63 года, Q1-Q3=58–68 лет). Среди

оперированных больных было 70 (54,7%) мужчин и 58 (45,3 %) женщин. Диагностику и лечение злокачественных опухолей периапулярной зоны проводили на основании клинических рекомендаций МЗ РФ: «Рак поджелудочной железы» (2021), «Нейроэндокринные опухоли» (2020), «Рак желчевыводящей системы» (2020).

Критерии включения больных: злокачественное новообразование головки поджелудочной железы, Фатерова сосочка, 12-перстной кишки, дистального отдела холедоха; функциональная операбельность пациента; возможность достижения R0-резекции. Критерии исключения: диссеминированный процесс; местно-нерезектабельная опухоль; доброкачественное новообразование периапулярной зоны.

Во всех случаях производили панкреатодуоденальную резекцию (операцию Whipple) лапаротомным доступом без сохранения привратника. Консистенцию поджелудочной железы определял оперирующий хирург субъективно в ходе интраоперационной оценки на основе визуальных и пальпаторных характеристик. Регистрировали железу как «мягкую» при обнаружении нежной, легко повреждаемой панкреатической ткани, чаще всего желто-розового цвета. Во всех остальных случаях регистрировали в операционном журнале поджелудочную железу как «плотную».

Лимфодиссекцию выполняли в стандартном объеме, в соответствии с клиническими рекомендациями. Реконструктивный этап состоял в формировании анастомозов на 2 отдельных кишечных петлях по Ру. Панкреатикодигестивное соустье по типу «конец в бок» формировали прецизионно нитями PDS 3/0–4/0 отдельными узловыми швами с сопоставлением слизистой кишки и протока (техника «duct-to-mucosa»). В зависимости от предпочтений хирурга при формировании панкреатикоэнтероанастомоза и диаметре вирсунгова

Таблица 1/Table 1

Основные характеристики пациентов
Main characteristics of patients

Характеристики/Characteristics	Значение/Meaning
Пол/Gender	
Мужской/Male	70 (54,7 %)
Женский/Female	58 (45,3 %)
Возраст, лет/Age, years	
Среднее \pm SD/Mean \pm SD	61,98 \pm 8,13
Медиана [межквартильный размах]/Median [interquartile range]	63 [58–68]
Локализация опухоли/Localization of the tumor	
Головка поджелудочной железы/Head of the pancreas	74 (57,8 %)
Ампула Фатерова сосочка/The ampulla of Vater	39 (30,5 %)
12-перстная кишка/Duodenum	12 (9,4 %)
Дистальный отдел холедоха/Distal choledochus	3 (2,3 %)
Стадия (TNM8)/Stage (TNM8)	
Рак головки поджелудочной железы/Pancreatic head cancer	
IA	6 (4,7 %)
IB	14 (10,9 %)
IIA	21 (16,4 %)
IIB	28 (21,9 %)
III	5 (3,9 %)
Рак Фатерова сосочка/Cancer of the ampulla of Vater	
I	9 (7 %)
IIA	12 (9,4 %)
IIB	15 (11,7 %)
IIIA	3 (2,3 %)
Рак 12-перстной кишки/Cancer of the duodenum	
I	3 (2,3 %)
IIA	5 (3,9 %)
IIB	4 (3,1 %)
Рак дистального отдела холедоха/Cancer of the distal choledochus	
I	2 (1,6 %)
IIA	1 (0,8 %)
Гистологический тип/Histological type	
Рак головки поджелудочной железы/Pancreatic head cancer	
Протоковая аденокарцинома/Ductal adenocarcinoma	68 (53,1 %)
Солидно-псевдопапиллярная опухоль/Solid-pseudopapillary tumor	4 (3,1 %)
Недифференцированный рак/Undifferentiated cancer	2 (1,6 %)
Рак Фатерова сосочка/Cancer of the ampulla of Vater	
Аденокарцинома/Adenocarcinoma	39 (30,5 %)
Рак 12-перстной кишки/Cancer of the duodenum	
Аденокарцинома/Adenocarcinoma	10 (8 %)
Недифференцированный рак/Undifferentiated cancer	2 (1,6 %)
Рак дистального отдела холедоха/Cancer of the distal choledochus	
Аденокарцинома/Adenocarcinoma	2 (1,6 %)
Перстневидноклеточный рак/Signet-ring cell cancer	1 (0,8 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

протока менее 3 мм применяли увеличительную оптику с микрохирургическим инструментарием. Гепатикоэнтероанастомоз по типу «конец в бок» формировали с применением однорядного непрерывного шва монофиламентной нитью 2/0–3/0 на одной петле кишки с панкреатикоэнтероанастомозом. Гастроэнтероанастомоз по типу «бок в бок» располагали на петле кишки, отключенной по Ру.

В послеоперационном периоде в ведении пациентов применяли элементы протокола fast track: раннее энтеральное питание, продленная эпиду-

ральная аналгезия, ранняя активизация больных. Вмешательства выполнены на базе онкологического отделения хирургических методов лечения № 5 ГБУЗ «ВОКОД». Все больные оперированы по единообразной методике и с соблюдением общих правил периоперационного ведения пациентов. Панкреатодуоденальные резекции проведены: по поводу ЗНО головки поджелудочной железы – 74 (57,8 %) случая, Фатерова сосочка – 39 (30,5 %), 12-перстной кишки – 12 (9,4 %), дистального отдела холедоха – 3 (2,3 %) больных.

При регистрации осложнений после ПДР использовали градацию Clavien–Dindo [8]. Для оценки степени выраженности панкреатической фистулы применяли критерии International Study Group of Pancreatic Fistula [9]. Послеоперационную летальность регистрировали как смерть больного в течение 30 суток от ПДР.

Базу данных пациентов вели с помощью программы Microsoft Excel 2019. Статистический анализ данных проводился с использованием пакета SPSS версии 26 (SPSS Inc, Chicago, IL). Для оценки нормальности распределения непрерывных признаков использовали критерий Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении данных указывали среднее арифметическое значение и стандартное отклонение. Количественные признаки, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи медианы (Me), 25-го и 75-го квартилей [Q1–Q3]. Для оценки качественных данных использовали абсолютные значения и процентные доли. Различия в группах определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точный критерий Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Для прогнозирования использовали бинарную логистическую регрессию (БЛР) и машинное обучение. Для идентификации предикторов риска развития ПФ проводили однофакторную логистическую регрессию по каждому из возможных параметров с оценкой отношений шансов (Crude Odds Ratio – COR) и 95 %-доверительных интервалов (95 %ДИ). Статистически значимые предикторы ($p < 0,05$) включали в многофакторную модель, учитывающую взаимовлияние конфаундеров с оценкой скорректированных отношений шансов (Adjusted Odds Ratio – AOR) и 95 % ДИ. Определяли оптимальные граничные значения непрерывных данных с помощью ROC-анализа и формировали бинарные переменные. Для отбора предикторов в рамках многофакторной модели использовали обратный метод Вальда. Машинное обучение (МО) проводили с применением многослойного перцептрона. Для сравнительного анализа диагностической точности предиктивных моделей использовали тест ДеЛонг.

Результаты

Послеоперационные осложнения отмечены у 63 (49,2 %) пациентов (табл. 2). Среди осложнений преобладали панкреатическая фистула (по классификации ISGPF, grade B – у 16 (12,5 %), grade C – у 3 (2,3 %) больных), желчная фистула – у 16 (12,5 %) и гастростаз – у 12 (9,4 %) больных. Послеоперационная летальность составила 3,9 % (5 из 128 пациентов). При этом 2 (1,56 %) больных умерли от перитонита и полиорганной недостаточности на фоне несостоятельности панкреатикоэнтероанастомоза и гепатикоэнтероанастомоза, 2 (1,56 %) – от аррозивного кровотечения на фоне

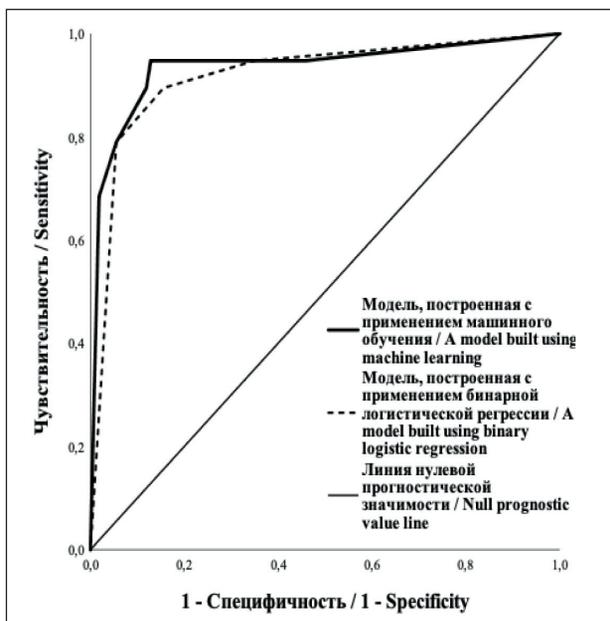


Рис. 1. Сравнительный анализ ROC-кривых вероятности развития панкреатической фистулы. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig 1. Comparative analysis of the ROC-curves for predictability of pancreatic fistula. Note: created by the authors

панкреатической фистулы и 1 (0,78 %) пациентка – от тромбоза синтетического протеза воротной вены после ПДР с венозной реконструкцией.

При дальнейшем изучении результатов лечения периампулярных злокачественных опухолей установлено 7 параметров, присутствие которых влияет на шансы развития панкреатической фистулы в послеоперационном периоде (табл. 3). Указанные факторы проанализированы с помощью метода бинарной логистической регрессии и машинного обучения. При этом установлено, что модель, построенная с помощью БЛР, объясняет 58,6 % дисперсии изучаемого признака (развития ПФ), а модель, разработанная с применением машинного обучения, – 71,4 % дисперсии. Три предиктора статистически значимо увеличивают вероятность развития ПФ: диаметр главного панкреатического протока менее 3 мм, мягкая консистенция поджелудочной железы и скорректированный по возрасту индекс коморбидности Charlson более 7 баллов. Остальные 4 фактора значимы лишь в однофакторных моделях.

Диагностическая точность предиктивных моделей представлена в виде ROC-кривых на рис. 1. При этом большую площадь под ROC-кривой покрывала модель, построенная с помощью технологии машинного обучения. При сравнительном анализе установлена большая чувствительность, специфичность и диагностическая эффективность данной модели, чем при применении бинарной логистической регрессии (табл. 4).

Архитектура разработанной нейросети представлена на рис. 2. При нейросетевом анализе

Таблица 2/Table 2

**Результаты панкреатодуоденальных резекций
Pancreatoduodenectomy outcomes**

Параметр/Parameter	Значение/Meaning
Интраоперационная кровопотеря, мл [Me, Q1-Q3]/Intraoperative blood loss, ml [Me, Q1-Q3]	300 [100–700]
Продолжительность операции, минуты [Me, Q1-Q3]/Surgery time, minutes [Me, Q1-Q3]	210 [180–300]
Послеоперационные осложнения/Postoperative complications	63 (49,2 %)
Осложнения Clavien–Dindo I–II степени/Grade I–II complications according to the Clavien–Dindo system	25 (19,5 %)
Гастростаз/Delayed gastric emptying	12 (9,4 %)
Воспаление послеоперационной раны/Inflammation of the postoperative wound	7 (5,5 %)
Пневмония/Pneumonia	4 (3,1 %)
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей/Deep vein thrombosis of the lower extremities	2 (1,56 %)
Осложнения Clavien–Dindo III–V степени*/Grade III–V complications according to the Clavien–Dindo system*	38 (29,7 %)
Панкреатическая фистула (всего)/Pancreatic fistula (total)	19 (14,8 %)
Панкреатическая фистула класса B/Pancreatic fistula grade B	16 (12,5 %)
Панкреатическая фистула класса C/Pancreatic fistula grade C	3 (2,3 %)
Желчная фистула/Bile fistula	16 (12,5 %)
Аррозивное кровотечение/Arrosive bleeding	8 (6,25 %)
Эвентрация раны/Wound eventration	4 (3,1 %)
Внутрибрюшной абсцесс/Intra-abdominal abscess	1 (0,78 %)
Тромбоз синтетического протеза воротной вены/Thrombosis of a synthetic portal vein prosthesis	1 (0,78 %)
Тромбоз артерий нижних конечностей/Thrombosis of the arteries of the lower extremities	1 (0,78 %)
Тромбоэмболия легочной артерии/Pulmonary embolism	1 (0,78 %)
Острый инфаркт миокарда/Acute myocardial infarction	1 (0,78 %)
Летальность/Mortality	5 (3,9 %)
Причины летальности/Causes of mortality	
Аррозивное кровотечение/Arrosive bleeding	2 (1,56 %)
Перитонит на фоне несостоятельности анастомозов/Peritonitis due to anastomosis failure	2 (0,78 %)
Тромбоз синтетического протеза воротной вены/Thrombosis of a synthetic portal vein prosthesis	1 (0,78 %)

Примечание: * – число осложнений превышает число пациентов, поскольку некоторые больные имели 2 и более осложнений в послеоперационном периоде; таблица составлена авторами.

Note: * – the number of complications exceeds the number of patients, since some patients had 2 or more complications in the postoperative period; created by the authors.

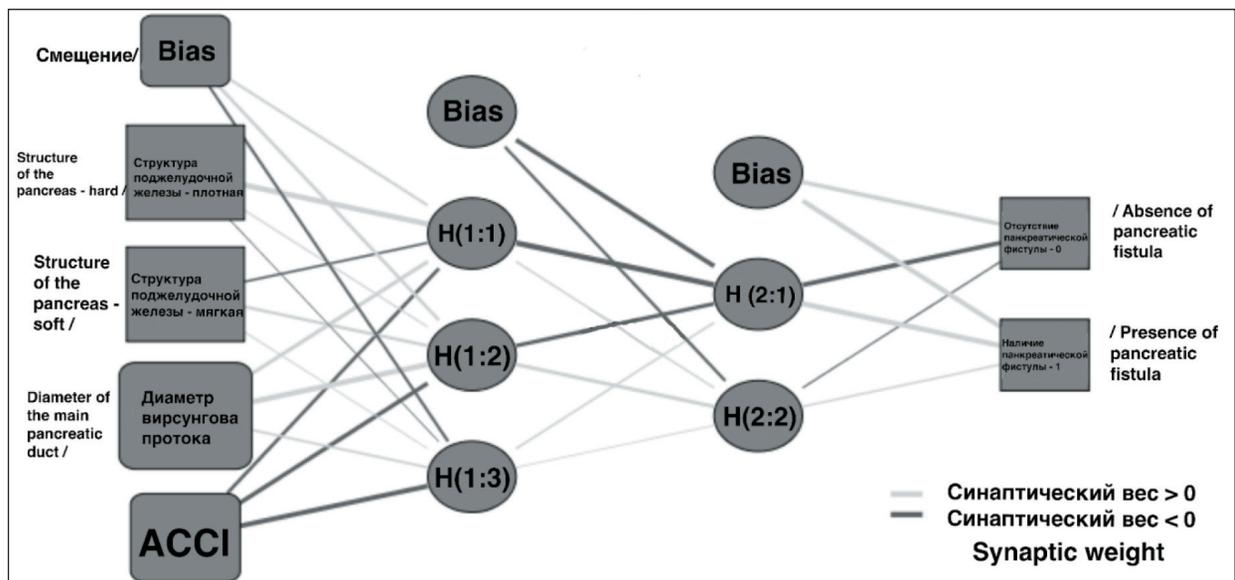


Рис. 2. Нейросетевая модель. Примечания: Смещение – вероятность ошибки, которую нейросеть предусматривает в расчетах; структура поджелудочной железы: 0 – твердая, 1 – мягкая; ACCI – скорректированный по возрасту индекс коморбидности Charlson; панкреатическая фистула: 0 – не прогнозируется, 1 – прогнозируется; рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Neural network model. Notes: Bias – the probability of error that the neural network provides for in the calculations; structure of the pancreas: 0 – hard, 1 – soft; ACCI – age adjusted Charlson comorbidity index; pancreatic fistula: 0 – not predicted, 1 – predicted; created by the authors

Таблица 3/Table 3

Оценка связи факторов с шансами развития панкреатической фистулы в послеоперационном периоде у пациентов с периапулярными злокачественными опухолями

Evaluation of the relationship of predictive factors with the development of postoperative pancreatic fistula in patients with periampullary cancer

Предиктор	COR (95 % CI)	Значение p/ p-value	AOR (95 % CI)	Значение p/ p-value
Интраоперационная кровопотеря более 500 мл/ Intraoperative blood loss of more than 500 ml	4,8 (2,4–7,1)	0,02	–	–
Анемия перед операцией/Anemia before surgery	6,53 (5,8–6,7)	0,04	–	–
Длительность ПДР более 4 ч/ Duration of PD is longer than 4 hours	13,5 (7,6–23,63)	0,01	–	–
Ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м ²)/ Obesity (body mass index of more than 30 kg/m ²)	11,6 (5,4–21,3)	0,02	–	–
ACCI более 7/ACCI more than 7	21,1 (5,6–78,7)	<0,001	8,3 (5,3–8,9)	0,001
Диаметр главного панкреатического протока менее 3 мм/ Main pancreatic duct diameter is less than 3 mm	16,2 (4,4–59,9)	<0,001	7,6 (7,3–8,3)	<0,001
Мягкая консистенция поджелудочной железы/ Soft texture of the pancreas	46 (9,7–218,1)	<0,001	6,8 (4,2–9,5)	0,001

Примечания: ACCI – скорректированный по возрасту индекс коморбидности Charlson; таблица составлена авторами.

Notes: ACCI – Age adjusted Charlson Comorbidity Index; created by the authors.

Таблица 4/Table 4

Сравнение моделей прогнозирования панкреатической фистулы
Comparison of pancreatic fistula prediction models

Параметры сравнения/ Parameters of comparison	Модель, построенная с применением бинарной логистической регрессии/ Binary logistic regression model	Модель, построенная с применением машинного обучения/ Machine learning model
Чувствительность/Sensitivity	78,9 % (15/19)	84,2 % (16/19)
Специфичность/Specificity	94,5 % (103/109)	96,3 % (105/109)
Диагностическая эффективность/ Diagnostic efficiency	92,2 % (118/128)	94,5 % (121/128)
Площадь под кривой/Area under curve	0,918	0,939
Значение p/p-value	<0,001	<0,001
Стандартная ошибка/Standard error	0,039	0,027
95 % доверительный интервал/ 95 % Confidence Interval	0,842–0,994	0,859–0,998
Коэффициент детерминации R ² / Coefficient of determination R ²	58,6 %	71,4 %
Значимость различий (тест ДеЛонг)/ Significance of differences (DeLong's test)	p=0,02	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

данные 90 (70,3 %) пациентов были использованы для обучения нейросети, а 38 (29,7 %) – для тестирования прогностической модели. Модель содержала 3 слоя нейронов: входной, скрытый и выходной. Входные нейроны модели представляли собой предикторы, установленные на этапе однофакторного регрессионного анализа. Выходные – 2 возможных варианта состояния прогнозируемой переменной (0 – отсутствие ПФ, 1 – развитие ПФ в послеоперационном периоде). Наличие скрытого слоя нейронов является отличительной особенностью метода нейросетевого анализа, отражая

машинную логику прогнозирования. В обучающей выборке модель совершила 8,8 % неверных предсказаний, а в тестовой – 4,9 %. В структуру прогностической модели машинного обучения включены два скрытых слоя нейронов.

На рис. 3 отражена взвешенная важность каждого параметра, включенного в нейросетевую прогностическую модель. Каждый из включенных в модель предикторов вносил приблизительно равный вклад (синаптический вес нейронов) в прогнозирование развития панкреатической фистулы.

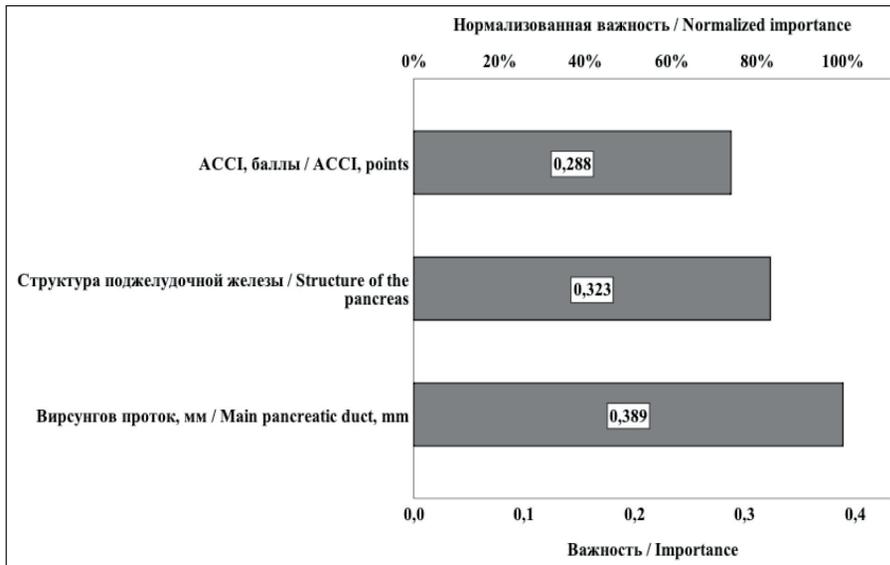


Рис. 3. Взвешенная важность параметров, включенных в прогностическую нейросетевую модель. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 3. Weighted importance of parameters included in prognostic neural network model. Note: created by the authors

Правильность анализа предиктивных моделей подтверждена результатами подгрупповых расчетов. При диаметре главного панкреатического протока менее 3 мм панкреатическая фистула развилась у 16/43 (37,2 %) больных, при диаметре вирсунгова протока 3 мм и более – у 3/85 (3,5 %) пациентов ($\chi^2=25,6$, $p<0,001$). При мягкой консистенции поджелудочной железы развитие панкреатической фистулы произошло у 17/34 (50 %) больных, при плотной структуре органа – у 2/94 (2,1 %) пациентов ($\chi^2=45,3$, $p<0,001$). При ACCL более 7 баллов панкреатическая фистула зарегистрирована у 16/46 (34,8 %) больных, при значении данного индекса 7 и менее – у 3/82 (3,7 %) пациентов ($\chi^2=22,6$, $p<0,001$).

Обсуждение

Летальность при ПДР в ведущих клиниках РФ и мира колеблется в интервале 2–9 % [10–13]. Клинически значимая ПФ возникает у 1/3 пациентов из группы высокого риска и ведет к смерти больного в 18–28 % случаев [14, 15]. Модели, прогнозирующие ПФ и использующие при этом алгоритмы МО, неоднократно предлагались авторами из разных стран. S.J. Yoon et al. разработали предиктивную платформу на основе МО и провели ее внешнюю валидацию. AUC модели с применением МО колебался от 0,585 до 0,672 [16]. P. Kambakamba et al. использовали МО для анализа плотности поджелудочной железы и прогнозирования ПФ. При этом AUC модели составила 0,95, чувствительность – 96 %, а точность – 98 % [17]. I.W. Han et al. предложили прогностическую модель на основе ИНС, которая учитывала 38 предикторов развития 221 ПФ

у 1769 пациентов после ПДР. AUC модели составила в их исследовании 0,74 [18]. В исследовании W. Mu et al. у 95/513 (16,3 %) больных развилась ПФ после ПДР. Шкала deep-learning по сравнению с fistula rate score (FRS) продемонстрировала большую предиктивную точность (AUC тестовой выборки пациентов 0,89 и 0,73 соответственно) [19]. E. Ingwersen et al. провели сравнительный анализ прогностической значимости шкал развития ПФ, основанных на МО и БЛР. По их данным, из 4912 выполненных ПДР это осложнение развилось у 943 (19,2 %) больных. При этом МО не продемонстрировало преимуществ в сравнении с БЛР (AUC – 0,74 и 0,73 соответственно) [20].

В нашем исследовании модель, основанная на технологии МО, продемонстрировала более высокую точность, чем традиционная регрессионная модель. При этом различия в площади под ROC-кривыми невелики, что мы связываем с влиянием ограниченных размеров выборки и малой частоты прогнозируемого события (19 случаев ПФ на 128 ПДР). В связи с этим актуальным представляется продолжение данного исследования с проспективным набором пациентов и внешней валидацией полученных результатов.

Заключение

Машинное обучение является одним из перспективных методов прогнозирования развития панкреатической фистулы после панкреатодуоденальной резекции. Применение технологий искусственного интеллекта позволяет увеличить точность предикции результатов хирургического лечения злокачественных опухолей периампулярной зоны.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Солодкий В.А., Кригер А.Г., Горин Д.С., Двухжилов М.В., Ахаладзе Г.Г., Гончаров С.В., Пантелеев В.И., Шуинова Е.А. Панкреатодуоденальная резекция – результаты и перспективы (двухцентровое исследование). Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2023; (5): 13–21. [Solodky V.A., Kriger A.G., Gorin D.S., Dvukhzhilov M.V.,

Akhaladze G.G., Goncharov S.V., Panteleev V.I., Shuinova E.A. Pancreaticoduodenectomy – results and prospects (two-center study). Pirogov Russian Journal of Surgery. 2023; (5): 13–21. (in Russian)]. doi: 10.17116/hirurgia202305113.

2. Хатьков И.Е., Домрачев С.А., Цвиркун В.В., Израилов П.Е., Васнев О.С., Кулезнева Ю.В., Лесько К.А., Щадрова В.В., Никитин Б.С.,

- Старостина Н.С., Тотонник П.С., Байчоров М.Э., Андрианов А.В., Михневич М.В. Прогнозирование панкреатической фистулы после панкреатодуоденальной резекции с помощью компьютерной томографии. Медицинская визуализация. 2019; (1): 19–27. [Khatkov I.E., Domrachev S.A., Tsvirkun V.V., Izrailov R.E., Vasnev O.S., Kulezneva Yu.V., Les'ko K.A., Schadrova V.V., Nikitin B.S., Starostina N.S., Tyutyunnik P.S., Baychorov M.E., Andrianov A.V., Mikhnevich M.V. Prediction of post-pancreatoduodenectomy pancreatic fistula with the use of computer tomography. Medical Visualization. 2019; (1): 19–27. (in Russian)]. doi: 10.24835/1607-0763-2019-1-19-27.
3. Егоров С.В., Петров Р.В. Простой, надежный панкреатоэнтероанастомоз. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017; (11): 60–8. [Egorov S.V., Petrov R.V. Simple and reliable pancreatoenteroanastomosis. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2017; (11): 60–8. (in Russian)]. doi: 10.17116/hirurgia20171160-68.
4. Далгатов К.Д., Курсков А.О., Халбагинов А.А., Сажин А.В. Современные подходы к панкреатическим анастомозам. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2021; (10): 81–6. [Dalgatov K.D., Kurskov A.O., Khalbaginov A.A., Sazhin A.V. Pancreatodigestive anastomosis: from history to modernity. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2021; (10): 81–6. (in Russian)]. doi: 10.17116/hirurgia202110181.
5. Singh G. Искусственный интеллект при колоректальном раке: обзор. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(3): 99–107. [Singh G. Artificial intelligence in colorectal cancer: a review. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(3): 99–107 (in English)]. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-99-107.
6. Мельников П.В., Доведов В.Н., Каннер Д.Ю., Черниковский И.Л. Искусственный интеллект в онкохирургической практике. Хирургия и онкология. 2020; 10(3–4): 60–4. [Melnikov P.V., Dovedov V.N., Kanner D.Yu., Chernikovskiy I.L. Artificial intelligence in surgical practice. Pelvic Surgery and Oncology. 2020; 10(3–4): 60–4. (In Russian)]. doi: 10.17650/2686-9594-2020-10-3-4-60-64.
7. Yin H., Zhang F., Yang X., Meng X., Miao Y., Noor Hussain M.S., Yang L., Li Z. Research trends of artificial intelligence in pancreatic cancer: a bibliometric analysis. Front Oncol. 2022; 12: 1–13. doi: 10.3389/fonc.2022.973999.
8. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. 2004; 240(2): 205–13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
9. Bassi C., Marchegiani G., Dervenis C., Sarr M., Abu Hilal M., Adham M., Allen P., Andersson R., Asbun H.J., Besselink M.G., Conlon K., Del Chiaro M., Falconi M., Fernandez-Cruz L., Fernandez-Del Castillo C., Fingerhut A., Friess H., Gouma D.J., Hackert T., Izbic J., Lillemoe K.D., Neoptolemos J.P., Olah A., Schulick R., Shrikhande S.V., Takada T., Takaori K., Traverso W., Vollmer C.R., Wolfgang C.L., Yeo C.J., Salvia R., Buchler M.; International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. Surgery. 2017; 161(3): 584–91. doi: 10.1016/j.surg.2016.11.014.
10. Kim O.I., Франциянц Е.М., Кательницкая О.В. Риск венозных тромбозомболических осложнений у больных злокачественными новообразованиями поджелудочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(3): 24–32. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Katelnitskaya O.V. Risk of venous thromboembolism in patients with pancreatic cancer. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(3): 24–32. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-3-24-32.
11. Кучин Д.М., Колесник Я.И., Торгомян Г.Г., Загайнов В.Е. Факторы, влияющие на общую выживаемость при протоковой аденокарциноме головки поджелудочной железы. Опыт одного центра. Злокачественные опухоли. 2021; 11(1): 20–8. [Kuchin D.M., Kolesnik Y.I., Torgomyan G.G., Zagainov V.E. Factors affecting overall survival in ductal adenocarcinoma of the pancreatic head. Experience of one center. Malignant Tumours. 2021; 11(1): 20–8. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-1-20-28.
12. Назарова Д.В., Расулов Р.И., Зубринский К.Г., Сонголов Г.И. Эволюция лечения рака большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(1): 141–8. [Nazarova D.V., Rasulov R.I., Zubrinsky K.G., Songolov G.I. Evolution of treatment of cancer of the major duodenal papilla. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(1): 141–8. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-141-148.
13. Bonsdorff A., Sallinen V. Prediction of postoperative pancreatic fistula and pancreatitis after pancreatoduodenectomy or distal pancreatectomy: A review. Scand J Surg. 2023; 112(2): 126–34. doi: 10.1177/14574969231167781.
14. Кабанов М.Ю., Глушков Н.И., Семенов К.В., Кошелев Т.Е., Савченко Д.К., Сизоненко Н.А., Голощапова И.М. Современные подходы к профилактике и лечению послеоперационных осложнений при раке головки поджелудочной железы. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2023; 18(2): 128–33. [Kabanov M.Yu., Glushkov N.I., Semencov K.V., Koshelev T.E., Savchenko D.K., Sizonenko N.A., Goloshchapova I.M. Modern approaches to the prevention and treatment of postoperative complications in pancreatic head cancer. Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center. 2023; 18(2): 128–33. (in Russian)]. doi: 10.25881/20728255_2023_18_2_128.
15. Stoop T.F., Bergquist E., Theijse R.T., Hempel S., van Dieren S., Sparrelid E., Distler M., Hackert T., Besselink M.G., Del Chiaro M., Ghorbani P.; Collaborators. Systematic Review and Meta-analysis of the Role of Total Pancreatectomy as an Alternative to Pancreatoduodenectomy in Patients at High Risk for Postoperative Pancreatic Fistula: Is it a Justifiable Indication? Ann Surg. 2023; 278(4): 702–11. doi: 10.1097/SLA.0000000000005895.
16. Yoon S.J., Kwon W., Lee O.J., Jung J.H., Shin Y.C., Lim C.S., Kim H., Jang J.Y., Shin S.H., Heo J.S., Han I.W. External validation of risk prediction platforms for pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy using nomograms and artificial intelligence. Ann Surg Treat Res. 2022; 102(3): 147–52. doi:10.4174/ast.2022.102.3.147.
17. Kambakamba P., Mannil M., Herrera P.E., Müller P.C., Kuemmerli C., Linecker M., von Spiczak J., Hüllner M.W., Raptis D.A., Petrowsky H., Clavien P.A., Alkadhi H. The potential of machine learning to predict postoperative pancreatic fistula based on preoperative, non-contrast-enhanced CT: A proof-of-principle study. Surgery. 2020; 167(2): 448–54. doi: 10.1016/j.surg.2019.09.019.
18. Han I.W., Cho K., Ryu Y., Shin S.H., Heo J.S., Choi D.W., Chung M.J., Kwon O.C., Cho B.H. Risk prediction platform for pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy using artificial intelligence. World J Gastroenterol. 2020; 26(30): 4453–64. doi:10.3748/wjg.v26.i30.4453.
19. Mu W., Liu C., Gao F., Qi Y., Lu H., Liu Z., Zhang X., Cai X., Ji R.Y., Hou Y., Tian J., Shi Y. Prediction of clinically relevant Pancreaticoenteric Anastomotic Fistulas after Pancreatoduodenectomy using deep learning of Preoperative Computed Tomography. Theranostics. 2020; 10(21): 9779–88. doi: 10.7150/tno.49671.
20. Ingwersen E.W., Stam W.T., Meijjs B.J.V., Roor J., Besselink M.G., Groot Koerkamp B., de Hingh I.H.J.T., van Santvoort H.C., Stommel M.W.J., Daams F.; Dutch Pancreatic Cancer Group. Machine learning versus logistic regression for the prediction of complications after pancreatoduodenectomy. Surgery. 2023; 174(3): 435–40. doi: 10.1016/j.surg.2023.03.012.

Поступила/Received 18.10.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 27.11.2023

Принята к публикации/Accepted 11.12.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Суворов Владимир Александрович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волгоград, Россия). SPIN-код: 6878-2032. Author ID (Scopus): 57220123738. Researcher ID (WOS): HJY-4463-2023. ORCID: 0000-0002-9114-6683.

Панин Станислав Игоревич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волгоград, Россия). SPIN-код: 8303-5413. Author ID (Scopus): 57198338379. ORCID: 0000-0003-4086-2054.

Коваленко Надежда Витальевна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой онкологии, гематологии и трансплантологии Института НМФО, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волгоград, Россия). SPIN-код: 1586-4656. Author ID (Scopus): 56415995100. ORCID: 0000-0002-0759-0889.

Жаворонкова Виктория Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волгоград, Россия). SPIN-код: 4354-1836. Author ID (Scopus): 57224093211. ORCID: 0000-0002-3403-7931.

Постолов Михаил Петрович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волгоград, Россия). SPIN-код: 2313-6106. Author ID (Scopus): 57205160032. ORCID: 0000-0001-9953-7286.

Толстопятов Станислав Евгеньевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волгоград, Россия). SPIN-код: 1384-9846. Author ID (Scopus): 57220115630. ORCID: 0000-0001-6211-6875.

Бубликов Александр Евгеньевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии с курсом урологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волгоград, Россия). SPIN-код: 7831-5411. ORCID: 0000-0003-3737-9619.

Панова Алина Владимировна, клинический ординатор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волгоград, Россия). ORCID: 0009-0009-7118-4234.

Попова Виктория Олеговна, студентка 6-го курса, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волгоград, Россия). ORCID: 0009-0000-5095-9381.

ВКЛАД АВТОРОВ

Суворов Владимир Александрович: разработка концепции научной работы, сбор и обработка данных, статистическая обработка, написание черновика статьи.

Панин Станислав Игоревич: коррекция и утверждение итогового варианта статьи.

Коваленко Надежда Витальевна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Жаворонкова Виктория Викторовна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Постолов Михаил Петрович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Толстопятов Станислав Евгеньевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Бубликов Александр Евгеньевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Панова Алина Владимировна: сбор информации в первичной медицинской документации, ведение электронной базы данных.

Попова Виктория Олеговна: сбор информации в первичной медицинской документации, ведение электронной базы данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Волгоградского государственного медицинского университета (Россия, 400131, г. Волгоград, ул. Павших Борцов, 1), протокол № 075 от 24.11.2023.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir A. Suvorov, MD, PhD, Assistant, Department of Oncology, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). E-mail: oncologist.suvorov@gmail.com. Author ID (Scopus): 57220123738. Researcher ID (WOS): HJY-4463-2023. ORCID: 0000-0002-9114-6683.

Stanislav I. Panin, MD, Professor, Head of the Department of the General Surgery, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). Author ID (Scopus): 57198338379. ORCID: 0000-0003-4086-2054.

Nadezhda V. Kovalenko, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Oncology, Hematology and Transplantology of the Continued Medical and Pharmaceutical Education Institute, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). Author ID (Scopus): 56415995100. ORCID: 0000-0002-0759-0889.

Victoriya V. Zhavoronkova, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Oncology, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). Author ID (Scopus): 57224093211. ORCID: 0000-0002-3403-7931.

Mikhail P. Postolov, MD, PhD, Assistant, Department of Oncology, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). Author ID (Scopus): 57205160032. ORCID: 0000-0001-9953-7286.

Stanislav E. Tolstopyatov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). Author ID (Scopus): 57220115630. ORCID: 0000-0001-6211-6875.

Alexander E. Bublikov, MD, PhD, Associate Professor, Department of the General Surgery with the Course of Urology, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). ORCID: 0000-0003-3737-9619.

Alina V. Panova, MD, Clinical resident, Department of Oncology, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). ORCID: 0009-0009-7118-4234.

Viktoriya O. Popova, student of the 6th course, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). ORCID: 0009-0000-5095-9381.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Vladimir A. Suvorov: study design and conception, data collection and analysis, study analysis, statistical analysis, drafting a manuscript.

Stanislav I. Panin: correction and final approval of the version of the manuscript.

Nadezhda V. Kovalenko: critical review with the introduction of valuable intellectual content.

Viktoriya V. Zhavoronkova: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Mikhail P. Postolov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Stanislav E. Tolstopyatov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Alexander E. Bublikov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Alina V. Panova: collection of information in primary medical records, maintenance of an electronic database

Viktoriya O. Popova: collection of information in primary medical records, maintenance of an electronic database

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (1, Pavshikh Bortsov St., Volgograd, 400131, Russia), protocol No. 075 dated November 24, 2023.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.